



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公報番号

特開平9-110710

(43) 公開日 平成9年(1997)4月28日

| (51) IntCl. <sup>6</sup>             | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I           | 技術表示箇所 |
|--------------------------------------|------|--------|---------------|--------|
| A 6 1 K 35/78                        | ABE  |        | A 6 1 K 35/78 | ABEC   |
|                                      | ABF  |        |               | ABF    |
|                                      | ADA  |        |               | ADA    |
| 7/00                                 |      |        | 7/00          | K      |
| 7/02                                 |      |        | 7/02          | Z      |
| 審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 14 頁) 最終頁に続く |      |        |               |        |

(21) 出願番号 特願平7-300535

(22) 出願日 平成7年(1995)10月24日

(71) 出願人 000119472

一丸ファルコス株式会社

岐阜県岐阜市東改田字再勝318番地の1

(72) 発明者 伴野 規博

岐阜県岐阜市東改田字再勝285番地の1

(72) 発明者 安藤 弘

岐阜県各務原市松ヶ丘6の50

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤及び浴用剤

(57) 整理番号 PH071024-A

【要約】

【課題】新規でかつ安全性の高い抗炎症剤及び抗アレルギー剤、あるいはアレルギー性の皮膚炎症疾患や肌荒れなどの予防ならびにその改善に優れた皮膚外用剤及び浴用剤を提供することを課題とする。

【解決手段】ザクロの果皮の抽出物が優れたヒアルロニダーゼ活性阻害作用、抗補体活性作用を有することを確認した。従って、これは抗炎症剤及び抗アレルギー剤として利用でき、各種のアレルギー性疾患の予防及び治療に有効である。また、あらゆる形態の皮膚外用剤（医薬品類、医薬部外品類、化粧品類）及び浴用剤への応用も可能であり、アレルギー性の皮膚炎症疾患やアトピー性皮膚炎、肌荒れ、敏感肌といったトラブルを有する皮膚・頭皮に対して、その予防及び改善に優れた効果を発揮する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】ザクロ抽出物を含有することを特徴とする抗炎症剤及び抗アレルギー剤。

【請求項2】ザクロ抽出物を配合することを特徴とする皮膚外用剤及び浴用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ザクロ抽出物を含有する抗炎症剤及び抗アレルギー剤、また、これを配合してなる、アレルギー性の皮膚炎症疾患（例えば、発赤、湿疹、浮腫、腫脹など）や、肌荒れ、敏感肌といった皮膚及び頭皮のトラブルの予防並びにその改善に有効で、安全性の高い皮膚外用剤及び浴用剤に関するものである。

【0002】その利用分野は、各種の外用・内用製剤類全般であり、具体的には、液状、乳液状、クリーム状、軟膏状、ゲル状、パウダー状、顆粒状、固形状、気泡性、あるいはアンパル状、カプセル状、丸剤、錠剤状の、1)外用・内用医薬品類、2)医薬部外品類、3)局所又は全身用の皮膚化粧品類、4)頭皮・頭髮に適用する薬用及び/又は化粧用の製剤類（例えば、シャンプー類、リンス類、トリートメント類、パーマネット液、整髪料、染毛料、ヘアートニック類、育毛・美毛料など）、5)浴湯に投じて使用する浴用剤、6)口腔用組成物（歯磨、含

嗽剤、ガム・トローチなど）、7)食品類などが挙げられる。

## 【0003】

【従来の技術】今日、環境条件の悪化や生活様式の変化、社会生活の複雑化にともなうストレスの増加などにより、花粉症・アレルギー性鼻炎・気管支喘息・アトピー性皮膚炎・薬物によるじんましんなどのアレルギー性疾患や、肌荒れ・敏感肌などに悩ま苦しむ人が増加している。特に、アトピー性皮膚炎は子供のみなならず、成人に及ぶまでの広い年代層でその増加が叫ばれ、現代病のひとつとして注目されている。

【0004】アレルギーとは、通常、体内に侵入した異物（細菌、花粉、ダニなど：抗原）を排除するために、それに対抗する生体成分（抗体、リンパ球など）を産生して体を守るように働く機能が、時としてその反応が過敏になるために身体に有害となってしまう、免疫機能による障害反応である。

【0005】アレルギー反応は、表1に示すように4つの型に分類されている。I～III型は抗原の侵入から数分のうちに速やかにアレルギー症状が極大反応に達するので即時型と呼ばれ、IV型は24～48時間を要するので遅延型と呼ばれる。

## 【表1】

アレルギー反応の型とその概要

|        | I型<br>アトピー型、<br>アナフィラキシー型        | II型<br>細胞溶解型、<br>組織特異型                   | III型<br>アルサス型、<br>免疫複合体型             | IV型<br>細胞性抗体による<br>反応           |
|--------|----------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------|
| 抗 体    | IgE, IgG (IgG <sub>4</sub> )     | IgG, IgM                                 | IgG, IgM                             | T細胞<br>(マジョー-T細胞)               |
| 抗 原    | 外来性                              | 内因性<br>(細胞膜・細胞表面)                        | 内因性                                  | 外来性<br>内因性(細胞表面)                |
| 関与細胞   | 肥満細胞、好塩基球                        | 血球、組織細胞                                  | 多形核白血球(好中球)                          | 多形核白血球、単核球                      |
| 化学伝達物質 | ヒスタミン、SRS-A、<br>ECP-Aなど          | 補 体                                      | リゾゾーム酵素、<br>superoxide anion、<br>補 体 | リンホカイン<br>(HIF, MAF, SIF<br>など) |
| 反 応 系  | 即時型                              | 即時型                                      | 即時型                                  | 遅延型                             |
| 疾 患    | 気管支喘息、鼻アレルギー、じんましんの一部、消化器アレルギー   | 慢性甲状腺炎、薬物アレルギーによる血球障害、<br>Goodpasture症候群 | SLE、糸球体腎炎、<br>アレルギー性肺臓炎              | 接触性皮膚炎、膠原病の多く、細菌・カビ・ウイルス感染に伴う反応 |
| 治 療 薬  | 抗原エキスを、化学伝達物質遊離抑制薬、<br>化学伝達物質拮抗薬 | 抗体産生抑制薬<br>(免疫抑制薬)、<br>消炎薬               | 抗体産生抑制薬、<br>消炎薬、化学伝達物質拮抗薬            | 抗体産生抑制薬、<br>消炎薬（特にステロイド）        |

【0006】以下、即時型アレルギーを中心に、簡単に説明を加える。I型アレルギー反応は主にIgE抗体が関与している。その発症過程は、外来性の抗原に対してIgE抗体が産生され、肥満細胞や好塩基球にIgE抗体が固着

し感作が成立する第1段階、そこに再び抗原が接触し、感作細胞で抗原抗体反応が起こり、ヒスタミン、セロトニン、SRS-Aなどの化学伝達物質が遊離する第2段階、遊離した化学伝達物質が平滑筋の収縮、血管透過性の亢

進、浮腫、神経刺激などを引き起こしたりして、各種のアレルギー症状を発現する第3段階に大別される。I型アレルギー疾患には、トピー性皮膚炎、気管支喘息、じんましん、花粉アレルギーなどが知られている。

【0007】II型アレルギー反応は、IgGやIgM抗体によって組織の細胞が破壊されて起こる障害反応である。抗体が抗原細胞に結合すると、補体系を構成するタンパク質が連鎖的に活性化され、細胞膜を破壊する複合体が形成されるために、細胞が破壊する。また、活性化された補体系の成分が細胞に結合すると、多形核白血球やマクロファージなどの食食細胞によって抗原細胞は捕捉されて分解され、除去される。一方、補体系の活性化の過程で、食食細胞による抗原の分解を著しく促進する作用を有するアナフィラトキシンと呼ばれる物質が生じる。これは毛細血管の透過性を増大させる作用、平滑筋を収縮させる作用、肥満細胞からヒスタミンを遊離させる作用を持っているため、過剰に生成されると各種のアレルギー症状が発現することとなる。

【0008】III型アレルギー反応は主にIgG抗体によって起こるが、その発症は補体系や多形核白血球などの多くの因子が関与する複雑な機構で起こる。抗原に抗体が結合して生成した抗原抗体複合物は、血管、腎臓、関節、皮膚などの組織に沈着して補体系を活性化する。結合物の量が多いときには、補体系が過度に活性化してアナフィラトキシンが生じ、そのために血管透過性が増大したりして炎症が起こる。また、アナフィラトキシンの作用で食食細胞が抗原抗体複合物を除去しようと働く際に、リソソームの膜損傷反応が起こり、リソソーム内のプロテアーゼなど多種類の加水分解酵素が細胞外に放出されるため、組織や細胞の障害が進み、III型アレルギーが発症する。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】従来より使用されている抗アレルギー剤の多くは、I型アレルギー反応によって引き起こされる疾患に対する薬剤である。例えば、平滑筋を弛緩させる鎮痙薬や毛細血管の透過性の亢進を抑制する交感神経興奮薬、更には抗ヒスタミン薬などが挙げられるが、これらいずれも第3段階に作用する薬剤であり、対症治療薬で、しかも、そのほとんどが合成医薬品であり、副作用の点で問題があった。

【0010】一方、現在最も活発に行われているI型アレルギー疾患に関与する抗アレルギー剤の研究は、化学伝達物質の遊離を抑制する薬剤、遊離された化学伝達物質に対して拮抗作用を示す薬剤など、第2段階を抑制する薬剤の開発であるが、充分な効力を有するものは見つかっていない。

【0011】また、II型及びIII型アレルギー反応に対する特徴的な抗アレルギー剤は見出されておらず、これらの反応には補体が関与することから、補体の活性を抑制する作用を有する薬剤に関する研究が行われつつあ

る。

【0012】ところで、ザクロは生薬名を石榴といい、漢方では果皮、樹皮、根皮が石榴皮と称されて止瀉薬、杀虫驱除薬として服用されるが、その他の薬理的作用や用途についてはあまり研究がなされていないのが実情である。

【0013】

【課題を解決するための手段】このような事情に鑑み、本発明者らは、抗炎症あるいは抗アレルギー作用に優れ、かつ副作用がなく、皮膚に緩和である物質について、天然物である植物からのスクリーニングを試みた。その結果、ザクロの抽出物が安全性が高く、ヒアルロニダーゼ活性阻害作用、抗補体活性作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の目的は、ザクロ抽出物を抗炎症剤及び抗アレルギー剤として応用すること、またザクロ抽出物を配合してなる、アレルギー性の皮膚炎症疾患（例えば、発赤、浮腫、湿疹など）や、肌荒れ、敏感肌といった皮膚・頭皮のトラブルの予防もしくはその改善に優れた皮膚外用剤及び浴用剤を提供することにある。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明で使用するザクロとは、ザクロ科 (Punicaceae) 植物のザクロ *Punica granatum* L. を指す。また、抽出物とは、ザクロの果皮をそのままあるいは乾燥させて溶媒で抽出したものである。抽出溶媒としては、例えば、水、アルコール類（例えば、メタノール、エタノールなどの低級アルコール、あるいはプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどの多価アルコール）、アセトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチルエステルなどのエステル類、キシレン、ベンゼン、クロロホルム、トルエンなどの有機溶媒を使用することができる。

【0015】尚、抽出条件は特に制限されるものではないが、通常は常温～常圧下での溶媒の沸点の範囲であればよく、抽出後はろ過及び濃縮乾燥して、溶液状、ペースト状、ゲル状、粉末状として用いてもよい。更に、ほとんどの場合はそのままの状態でも利用できるが、必要ならば、その効力に影響のない範囲で脱臭、脱色などの精製処理を加えてもよい。これらの手段としては、活性炭カラムなどを用いればよく、抽出溶媒の種類により一般的に適用される通常的手段を任意に選択して行えばよい。

【0016】本発明の皮膚外用剤におけるザクロ抽出物の配合量は、特に規定されるものではないが、短期間に皮膚トラブルの改善を目的とするような場合においては、固形分換算して0.001～0.5重量%の範囲の任意割合で配合するのが好ましい。また、浴用剤の場合では、200～300Lの浴湯に投じて同程度の濃度になるように処方方を考慮すればよい。

【0017】一方、そうした種々のトラブルに対し、単

に予防的な目的であったり、あるいは黒種的な効果で徐々に改善していくような、例えば日常的に使用される皮膚化粧料や頭髪用剤、あるいは浴用剤といった製剤においては、その分野で通常に処方されている量（固形分としては0.0005～0.1重量%程度）でも目的効果は充分に期待できるものと考えられる。

【0018】本発明の抗炎症剤及び抗アレルギー剤又は皮膚外用剤及び浴用剤は、ザクロ抽出物に加えて、必要に応じて、下記に示されるような医薬品類、医薬部外品類、化粧品類などの製剤に通常使用され得る基剤や添加剤を併用して製造することが可能である。

#### 【0019】(1)各種油脂類

アボガド油、アルモンド油、ウイキョウ油、エゴマ油、オリブ油、オレシジ油、オレシジラファール油、ゴマ油、カカオ脂、カミツレ油、カotto油、キューカンバー油、ククイナツツ油、サフラワー油、大豆油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、パーシク油、ヒマシ油、綿実油、落花生油、タートル油、ミンク油、卵黄油、カカオ脂、バーム油、バーム核油、ヘーゼルナツツ油、モクロー、ヤシ油、牛脂、牛脂脂肪酸、豚脂、硬化油、硬化ヒマシ油など。

#### 【0020】(2)ロウ類

ミツロウ、カルナウバロウ、鯨ロウ、ラノリン、液状ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、カンデリラロウ、モンタロー、セックロウなど。

#### 【0021】(3)鉱物油

流動パラフィン、ワセリン、パラフィン、オプクライド、セレシ、マイクロクリスタンワックス、スクワレン、スクワラン、アリスタンなど。

#### 【0022】(4)脂肪酸類

ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ペヘン酸、オレイン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、ラウリル脂肪酸、トール油、ラノリン脂肪酸などの天然脂肪酸、イソノナン酸、カブロン酸、2-エチルブタン酸、イソペンタン酸、2-メチルペンタン酸、2-エチルヘキサン酸、イソペンタン酸などの合成脂肪酸。

#### 【0023】(5)アルコール類

エタノール、イソピロパノール、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリルアルコール、コレステロール、フィトステロールなどの天然アルコール、2-ヘキシルデカノール、イソステアリルアルコール、2-オクタリドデカノールなどの合成アルコール。

#### 【0024】(6)多価アルコール類

酸化エチレン、エチレンジグリコール、ジエチレンジグリコール、トリエチレンジグリコール、エチレンジグリコールモノエチルエーテル、エチレンジグリコールモノブチルエーテル、ジエチレンジグリコールモノメチルエーテル、ジエチレンジグリコールモノエチルエーテル、ポリエチレンジグリコール、酸化プロピレン、プロピレンジグリコール、ポ

リプロピレンジグリコール、1,3-ブチレンジグリコール、グリセリン、ペンタエリトリール、ソルビトリール、マンニトリールなど。

#### 【0025】(7)エステル類

ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸オクタリドデシル、ジメチルオクタリドヘキシルデシル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、酢酸ラノリン、モノステアリン酸エチレンジグリコール、モノステアリン酸プロピレンジグリコール、ジオレイン酸プロピレンジグリコールなど。

#### 【0026】(8)金属セッケン類

ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛など。

#### 【0027】(9)ガム質及び水溶性高分子化合物

アラビアガム、ベンゾインガム、ダンマルガム、グアヤク脂、アイルランド若、カラヤガム、トラガントガム、キャロブガム、クインシード、寒天、カゼイン、デキストリン、ゼラチン、ベクチン、デンプン、カラギーナン、カルボキシメチルキチン又はキトサン、ヒドロキシアールキル(C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>)キチン又はキトサン、低分子キチン又はキトサン、キトサン塩、硫酸化キチン又はキトサン、リン酸化キチン又はキトサン、アルギン酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヘパリン、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、カルボキシエチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ニトセルロース、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメタクリレート、ポリアクリル酸塩、ポリエチレンオキサイドやポリプロピレンオキサイドなどのポリアルキレンオキサイド又はその架橋重合物、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレンイミンなど。

#### 【0028】(10)界面活性剤

アニオン界面活性剤（カルボン酸塩、スルホン酸塩、硫酸エステル塩、リン酸エステル塩）、カチオン界面活性剤（アミン塩、四級アンモニウム塩）、両性界面活性剤：カルボン酸型両性界面活性剤（アミノ型、ベタイン型）、硫酸エステル型両性界面活性剤、スルホン酸型両性界面活性剤、リン酸エステル型両性界面活性剤、非イオン界面活性剤（エーテル型非イオン界面活性剤、エーテルエステル型非イオン界面活性剤、エステル型非イオン界面活性剤、ブロックポリマー型非イオン界面活性剤、含窒素型非イオン界面活性剤）、その他の界面活性

剤(天然界面活性剤、タンパク質加水分解物の誘導体、高分子界面活性剤、チタン・ケイ素を含む界面活性剤、フッ化炭素系界面活性剤)など。

【0029】[11]各種ビタミン類  
 ビタミンA群:レチノール、レチナール(ビタミンA<sub>1</sub>)、デヒドロレチナール(ビタミンA<sub>2</sub>)、カロチン、リコピン(プロビタミンA)、ビタミンB群:チアミン塩酸塩、チアミン硫酸塩(ビタミンB<sub>1</sub>)、リボフラビン(ビタミンB<sub>2</sub>)、ピリドキシン(ビタミンB<sub>6</sub>)、シアノコバラミン(ビタミンB<sub>12</sub>)、葉酸類、ニコチン酸類、パントテン酸類、ピオチン類、コリン、イノシトール類、ビタミンC群:アスコルビン酸及びその誘導体、ビタミンD群:エルゴカルシフェロール(ビタミンD<sub>2</sub>)、コレカルシフェロール(ビタミンD<sub>3</sub>)、ジヒドロタキステロール、ビタミンE群:トコフェロール及びその誘導体、ユビキノン類、ビタミンK群:フィトナジオン(ビタミンK<sub>1</sub>)、メナキノン(ビタミンK<sub>2</sub>)、メナジオン(ビタミンK<sub>3</sub>)、メナジオール(ビタミンK<sub>4</sub>)など。

【0030】[12]各種アミノ酸類  
 バリン、ロイシン、イソロイシン、トレオニン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、グリシン、アラニン、アスパラギン、グルタミン、セリン、システイン、ススチン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、ヒドロキシリジン、アルギニン、オルニチン、ヒスチジンなどや、それらの硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、あるいはピロリドンカルボン酸のごときアミノ酸誘導体など。

【0031】[13]植物又は動物系原料由来の種々の添加物

これらは、添加しようとする製品種別、形態に応じて常法的に行われる加工(例えば、粉砕、製粉、洗浄、加水分解、発酵、精製、圧搾、抽出、分画、ろ過、乾燥、粉末化、造粒、溶解、滅菌、pH調整、脱臭、脱色などを任意に選択、組み合わせた処理)を行い、各種の素材を任意に選択して供すればよい。尚、抽出する場合においては、供する製品の用法(外用、浴用)や、後に行う加工処理などを考慮した上で使用する溶媒を選択すれば良いが、通常では、水、水溶性有機溶媒(例えば、エタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなど)の中から選ばれる1種もしくは2種以上の混液を用いるのが望ましい。ただし、用途により有機溶媒の含有が好ましくない場合においては、水のみを使用したり、あるいは抽出に除去しやすいエタノールを採用し、単独又は水との任意の混液で用いたりすれば良い。

【0032】尚、植物又は動物系原料由来の添加物を、スキンケア、ヘアケアなどの外用製剤や浴剤に供する場合においては、皮膚や頭髮の保護をはじめ、保湿、感触・風合いの改善、柔軟性の付与、刺激の緩和芳香によ

るストレスの緩和、細胞賦活(細胞老化防止)、炎症の抑制、肌質、髪質の改善、肌荒れ防止及びその改善、発毛、育毛、脱毛防止、光沢の付与、洗浄効果、疲労の緩和、血流増進、温浴効果などの美容効果の他、香付け、増粘、防腐、緩衝などの作用が期待できる。更にこの他にも、これまで知られている各原料素材の様々な美容的、薬理的效果を期待し、これらを組み合わせることによって目的とする効果の増進を図ったり、あるいは多機能的な効果を持ち合わせた製品とすることも可能である。

【0033】特に、本発明のザクロ抽出物とすでに消炎・抗炎症・抗アレルギー作用を有することが知られている植物の抽出物とを併用することによって、相加的あるいは相乗的な抗炎症・抗アレルギー作用が期待され得る。このような植物(生薬)としては、例えば、アルニカ、アロエ(蘆薈)、アロエバ、イチヤクソウ、ウコン(鬱金)、ウツボグサ(夏枯草)、ウンシユウミカン(陳皮)、オウレン(黃連)、オオバコ(車前子、車前草)、オトギリソウ(弟切草)、オドリコソウ(統断)、オナモミ(蒼耳子)、海藻[緑藻、褐藻、紅藻]、カノコソウ(古草根)、カバノキ、カミツレ、カワラヨモギ(茵陳蒿)、カンゾウ(甘草)、キカラスウリ(瓜豆根)、キク(菊花)、キハダ(黃柏)、キュウリ、クコ(枸杞、枸杞子、枸杞葉、地骨皮)、クズ(葛根)、クチナシ(山梔子)、クマザサ、クララ(苦参)、クワ(桑葉、桑白皮)、ケイガイ(荊芥、荊芥穗)、ゲンノショウコ(老鴉草)、コウホネ(川芎)、コガネバナ(黄芩)、ゴヨイチゴ(覆盆子)、コバイバ、ゴボウ(牛蒡、牛蒡子)、米・米糠・コシ油、コンフリー(罌粟草)、サクラの葉、サラシナショウマ(升麻)、サルビア、サンショウ(山椒)、シア、シソ・アオシソ・チリメンソウ・カタメンソウ(紫蘇葉、紫蘇子)、シナノキ、シャクヤク(芍薬)、ジャノヒゲ(麦門冬)、ジウ、ジュズダマ、ショウガ(生薑)、シラカンバ、セイヨウトウギリソウ、セイヨウキズダ、セイヨウトチノキ、セイヨウニワトコ、セイヨウノコギリソウ、セイヨウハッカ、セイヨウボダイジュ、センキュウ、センダン、センプリ(当薬)、ダイオウ(大黃)、タイム、タンボポ、トウガ(冬瓜子)、トウキ(当归)、トウキンセンカ、ドクダミ(十葉)、トマト、トロロアオイ、ナツメ(大棗)、ニワトコ(接骨木)、ニンジン、ハイビスカス、ハカマウラボシ(骨碎補)、ハッカ(薄荷、薄荷葉)、ハトムギ(延命草)、ハマメリス、バラ(薔薇)、ヒキオコシ(独活)、ヒシ(菱莖)、ビクシク、ビワ(枇杷、枇杷葉)、ヘチマ、ペニバタ(紅花)、ボダイジュ、ボタン(牡丹皮)、ホップ、マロニエ、ムクロジ、ムラサキ(紫根)、メリツサ、モモ、ヤグルマギク、ユウカリ、ユキノシタ(虎耳草)、ヨモギ(艾葉)、ラベンダー、リンドウ、レンギョウ(連翹)、ローズマリー(マンネンロウ)、ローマ

カミツレ、ワレモコウ(地榆)などが挙げられる。

【0034】その他、化粧料分野に使用可能な植物(生薬)を具体的に記載すると、アイ(藍葉)、アオカズラ(滑風藤)、アオツツフジ(木防已)、アカシア、アカスグリ果実、アカボク、アカメガシワ(赤芽柏)、アカネ(茜草根)、アカヤシオウ(地黄)、アギ(阿蝟)、アキニレ(都槍皮)、アケビ(木通)、アサ(麻子仁)、アサガオ(牽牛子)、アシアバ(明日葉)、アズキ(赤小豆)、アセンヤク(阿仙薬)、アセロラ、アニス果実、アペマキ果実、アボカド、アマ、アマチャ(甘茶)、アマチャヅル、アマドコロ(玉竹)、アミガサユリ(貝母)、アーモンド、アルテ、アンズ(杏仁)、アンソウコウ(安息香)、イガコウゾリナ(地胆頭)、イタドリ(虎杖根)、イチゴ、イチジク(無花果)又はその葉、イチビ(冬葵子)、イチヨウ(銀杏葉、銀杏)、イトヒメハギ(遠志)、イナゴマメ、イネ種子又は種皮、イノンド種子、イラクサ、イブキジャコウソウ、イランイラン、イチヨウ(銀杏葉、銀杏)、ウイキョウ(茴香)、ウキヤガラ(三稜)、ウグイスカグラ果実、ウスベニアオイ、ウスベニタチアオイ、ウスバサイシン(細辛)、ウツド又はシシウド(羌活、独活、唐独活)、ウメ(烏梅)又はその果肉、ウツロギシ、ウワウルシ、エストラゴン、エゾウコギ(蝦夷五加)、エノキ、エビスグサ(決明子)、エルダーベリー果実、エレミ、エンジュ(槐花、槐花米)、オウギ(黄耆)、オオカラスウリ(カロニン)、オオツツフジ(防己)、オオハシバミ(榛子)、オオバナオケラ(白朮)、オオバヤシバシ果実、オオミサンザシ(山査子)、オオムギ(大麦)、オグルマ(旋覆)、オクラ果実、オクラ(白朮)、オタネニンジン(紅参、人参)、オナモミ(蒼耳子)、オニグルミ、オニノヤガラ(天麻)、オニユリ(百合)、オノニス、オヒョウ(藜蘆)、オミナエシ(敗醬)、オランダイチゴ、オランダカラシ、オランダゲリ、オランダミツバ、オリブ、オレガナ、オレンジ果実又は果皮、カゲイシオウ(熟地黄)、カカオ種子、カキ又はその葉(柿蒂)、カギカズラ(釣藤鈎)、カシア、カジノキ果実(椿実)、ガジュツ(莢朮)、カシワ(榎樹、榎葉)、カスカリ、カニクサ(金沙藤)、カボチャ、カボックノキ種子、カホクサンショウ(蜀椒)、ガマ(蒲黄)、カミヤツデ(通草)、カラスウリ(王瓜)、カラスミ、カラスビシャク(半夏)、ガラナ種実、カラヤ、カリン(木瓜)、カフヤナギ、カワラタケ、カンスイ(甘遂)、カンデリラ、カントウ、カンナ、キイチゴ、キウイ果実、キキョウ(桔梗、桔梗根)、キササゲ(椿実)、キシギシ(半蒴根)、キズタ、キダチアロエ、キダチハッカ、キナノキ、キバナオウギ(黄耆)、ギムネマ・シルベスタ、キャベツ、キャベツ未熟果、カラジャ・サボナリア、カラヤ、キンカン果実、キンマ、キンミズヒキ(仙鶴草)、グアユール、クェルクス、インフエクトリア(没食

子)、クイナツツ、クサスギカズラ(天門冬)、クスノキ、グースベリー果実、クスクス(樺ソウ)、クマザサ、クマツツラ(馬鞭草)、クランベリー果実、クリ又はその洗皮、クルクリゴ、ラチフォリア果実、グレープフルーツ果実、クロウモドキ、クロガネモチ(救必応)、クローバヒキオコシ(延命草)、クローラ、グワバ果実、ケイトウ(鶏冠花、雞冠子)、ケイリンサイシン(細辛)、月桂樹、ゲンチアナ、コエンドロ果実、コウシンバラ(月季花)、コウスイハッカ、コウゾ果実、紅茶、コウホン(藁本、唐藁本)、コウリヤン、コケモモ(越橘)、コゴメバオトギリソウ、ココヤシ果実、ゴシュユ(呉茱萸)、ゴショウ(胡椒)、コーヒー豆、ゴブシ(辛夷)、ゴボタンヅル、ゴマ(胡麻)、ゴマノハグサ(玄参)、コムギ(小麦)、コーラ、アカミナタ種子、コーラ・ペラ種子、コロハ果実、コンゴ、コンゴランゴ、コンブ、コンニャク、サキシマボタンヅル(威靈仙)、サクラの花・果実、樹皮(桜皮)、ササ、ササユリ(百合)、サザンカ、サジオモダカ(沢瀉)、サツマイモ、サトウキビ、サトウダイコン、サネボトナツメ(酸漿仁)、サフラン(番紅花、西紅花)、ザボン果実、ザボンソウ、サームベリー果実、サルビア、サワギキョウ(山梗菜)、サワグルミ葉、ササキ(山柰)、サンザシ(山査子)、サンシチニンジン(三七人參)、サンシュユ(山茱萸)、サンズコン(山豆根)、シアノキ果実、シタケ、シオウ(地黄)、シオン(紫苑)、ジギタリス、シクンシ(使君子)、シシウド(独活、唐独活)、シタン、シシレンギョウ(連翹)、シマカンギク(菊花)、シモツクソウ、ジャガイモ、シャジン(沙参)、シラカシ種子、シロゴショウの種子、シロバナリス、シロバナツツタの花、シロミナテン(南天実)、シロ果実、ショウブ(菖蒲、菖蒲根)、ショズク果実、シシナサクシルプラ、シシナツメ、スイカ(西瓜)、スイカズラ(金縷花、忍冬)、スイバ(酸模)、スイムベリー果実、ストロベリー果実、スギナ(間蒴)、ステビア、スモモ果実、セイヨウカマツの球果、セイヨウカラマツ、セイヨウグルミ、セイヨウサンザシ、セイヨウナシ果実、セイヨウナツユキソウ、セイヨウネズ、セイヨウネズ、セイヨウバラ、セイヨウワウチョウボク、セイヨウヤドリギ、セイヨウヤマハツカ、セイヨウワサビ、セキショウ(石高根)、ゼニアオイ、セネグ、セリ、セロリ、センナ果実又は葉、センニンソウ(大蓼)、ソウカ(草果)、ソノ種実、ソメモノイモ、大豆、ダイダイ(橙皮、枳实)、タウトウダイ(大戟)、タカワラビ(狗脊)、ダークスイートチエリー果実、タチジャコウソウ(百里香)、タチバナ(橘皮)、タチバナギ、タマリンド種子、タマネギ、タムシバ(辛夷)、タラノキ又はその根皮、タンジン(丹参)、タンマル、チェリー果実、チガヤ又はその根(茅根)、チコリ、チョウジ(丁香、丁香)、チョウセンゴミシ(五味子)、チョウセンダイオウ(大黄)、チョウ

センニレ(燕夷), チョウセンニンジン(人參), チョウセンヨモギ(艾葉), チョレイマイタケ(猪苓), ツキミソウ, ツバキ, ツボクサ, ツメクサ(漆姑草), ツユクサ(鴨跖草), ツルアズキ(赤小豆), ツルドクダミ(何首烏), ツルナ(蓍草), ツルニンジン(四葉参), ツワブキ, デイコ, テウチグルミ, デュベリー果実, テングサ, テングイウヤク(烏藻), トウガラシ(番椒), トウモロコシ又はトウモロコシ毛(南蛮毛), トウネズミモチ(女貞子), トウリンドウ(竜胆), トコン(吐根), トチバニンジン(竹節人參), トチュウ(杜仲, 杜仲葉), トマト, トラガント, トリアカンソス種子, トルメンチラ, ドロノキ, ナイゼリアベリー果実, ナガイモ(山藥), ナギイカゲ, ナギナタコウジュ, ナズナ, ナタネ, ナツミカン, ナニワイバラ(金縷子), ナルコユリ(黄精), ナンキンマメ(落花生), ナンテン(南天葵), ニガキ(苦木), ニガヨモギ(苦艾), ニクズク, ニツケイ(桂皮), ニラ(韭子), ニンニク(大蒜), ヌルデ(五倍子), ネギ, ノアズミ(大福), ノイバラ(管実), ノコギリソウ, ノグダ(前胡), ノバラ, ノモモ, パーム, バイナップル果実, ハカタユリ(百合), ハクセン(白薔薇), ハクルベリー果実, ハコベ(繁縷), ハシバミ(樺子), ハシリドコロ(ロート根), バジル, ハス(蓮肉, 蓮子), ハスナゲ(知母), ハセリ, ハダカムギ, バタ子, ハチク(竹茹), パショリー, ハダナゲ(知母), パナナ, ハナハッカ, バニラビーンズ, ババイヤ, ハハコグサ(鼠麴草), ハブ草, アフリカ, ハマゴウ(蔓荊子), ハマダケ(番附子), ハマビシ(シツ判子), ハマナス(マイ魂花), ハマボウフウ(浜附風), バリエタリア, ハルニレ(榆皮, 榆白皮, 榆葉), バンノキ, ヒオウギ(射干), ヒカゲソウニンジン(党参), ヒョウカンナツ, ヒガンバナ(石蒜, 蔓珠沙華), ヒキオコシ(延命草), ビスタチオ, ビート, ヒトツバ(石菖), ヒコタイノコナツ(牛膝), ヒノキ, ヒバ, ヒマシ, ヒマワリ, ヒーズン, ヒメガマ(香蒲), ヒメマツタケ, ヒメマンタ果実, ヒメ果実, ビロウドアオイ, ヒロハオキナツ(白頭翁), ヒロハセネガ(セネガ), ビンロウ(大腹皮, 檳榔子), フウトウカズラ(南藤), フキ(款冬花), フキタンボボ(款冬花, 款冬葉), フジバカマ(蘭草), フジマメ(扁豆), ブッチャーブルーム, ブドウ, ブナ, フコムシナツクサタケ(冬虫夏草), ブラジルカンゾウ, ブラックカーラント果実, ブラックベリー果実, プラム果実, フルセリア, ブルーベリー果実, ブルーン, ブロンドサイリウム, ブンドウ(綠豆), ベラドンナ, ベリー果実, ボイセンベリー果実, ボウフウ(防風), ホウレンソウ, ホオズキ(豨莶根), ホウノネ(厚朴, 和厚朴), ポケ(木瓜), ホソバオケラ(蒼朮), ホソバレンギク, ホソバ, ホワトルベリー果実, ホンアンズ(杏仁), ホンシメジ, マイズルテンナンショウ(天南星), マオウ(麻黄), マ

カデミアナツツ, マクリ(海人草), マダケ(竹茹), マタタビ(木天蓼), マツカサ, マツホド(茯苓), マリーゴールド, マルバドジャジン(香参), マルベリー果実, マルメロ, マンゴー, マンゴスチン, マンシュウグルミ, マンダリン果実, マンネンタケ(芫芝), ミカン属植物果実(枳実), ミシマサイコ(柴胡), ミゾカクシ(半蓮), ミソハギ(千屈菜), ミツガシワ, ミツバ, ミツバハマゴウ(蔓荊子), ミドリハッカ, ミモザ, ミョウガ, ミラクルフルーツ果実, ミルラ, ミロバラ, ムクゲ(木槿), ムクノキ, ムラサキトウモロコシ, メハジキ(益母草), メボウキ, メラロイカ, メリロート, メロン果実, モウコヨモギ, モウソウチク, モクレン(辛夷), モッコウ(木香), モミジバダイオウ, モモの果実, 種(桃仁), モヤシ, モロチェリー果実, モロヘイヤ, ヤカマムラサキイモ, ヤクチ(益智), ヤグルマソウ, ヤグルマハッカ, ヤエブシ(矢車), ヤチヤナギ, ヤツデ(八角金盤), ヤドリギ(柳寄生), ヤナギタデの葉, ヤブガラシ, ヤブコウジ(紫金牛), ヤマゴボウ(商陸), ヤマノイモ(山藥), ヤマハノキ(山楝), ヤマモモ(楊梅皮), ユッカ・ブレビフォリア, ユズ果実, ユリ, ヨロイダサ, ライム果実, ライムギ, ラカンカ果実, ラズベリー果実, 落花生, リュウガン(竜眼肉), 緑茶, リンゴ果実, ルバス・スバシムス(甜橙), レタス, レッドカーラント果実, レモン果実, レモンダラ, レンゲソウ, ロウヤシ, ローガンベリー果実, ローズヒップ, ワカメ, ワサビなどがある。

【0035】また動物系原料由来の素材としては、鶏冠抽出物、牛・人の胎盤抽出物、豚・牛の胃や十二指腸あるいは腸の抽出物もしくはその分解物、水溶性コラーゲン、アシル化コラーゲンなどのコラーゲン誘導体、コラーゲン加水分解物、エラスチン、エラスチン加水分解物、水溶性エラスチン誘導体、シルク蛋白、シルク蛋白分解物、豚・牛血球蛋白分解物(グロビンペプチド)、豚・牛ヘモグロビン分解物(ヘミン、ヘマチン、ヘム鉄など)、牛乳などが使用可能である。

【0036】[14]微生物培養代謝物  
酵母代謝物、酵母菌抽出エキス、米発酵エキス、米糠発酵エキス、ユーグレナ抽出物、脱脂粉乳の乳酸発酵物など。

【0037】[15]α-ヒドロキシ酸  
グリコール酸, クエン酸, リンゴ酸, 酒石酸, 乳酸など。

【0038】[16]無機原料  
無水ケイ酸, ケイ酸マグネシウム, タルク, カオリン, ベントナイト, マイカ, 雲母, タン, オキシ塩化ビスマス, 酸化ジルコニウム, 酸化マグネシウム, 酸化亜鉛, 酸化チタン, 炭酸カルシウム, 炭酸マグネシウム, 黄酸化鉄, ベンガラ, 黒酸化鉄, グンジョウ, 酸化クロム, 水酸化クロム, カーボンブラック, カラミンなど。



## 【0039】[17]紫外線吸収剤

p-アミノ安息香酸誘導体、サルチル酸誘導体、アントラニル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、ベンゾトリアゾール誘導体、テトラゾール誘導体、イミダゾリン誘導体、ヒリミジン誘導体、ジオキサソリン誘導体、カンファー誘導体、フラン誘導体、ピロン誘導体、核酸誘導体、アラントイン誘導体、ニコチン酸誘導体、ビタミンB<sub>6</sub>誘導体、オキシベンゾン、ペンゾフェノン、グアイアズレン、シコニン、バイカリン、バイカレイン、ベルベリンなど。

## 【0040】[18]抗酸化剤

アスコルビン酸及びその塩、ステアリン酸エステル、トコフェロール及びそのエステル誘導体、ノルジヒドログアセチレン酸、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、パラヒドロキシアニソール、没食子酸アロピル、セサモール、セサモリン、ゴシボールなど。

## 【0041】[19]抗炎症剤

イクタモール、インドメタシン、カオリン、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸メチル、アセチルサリチル酸、塩酸ジフェニヒドラミン、d又はdl-カンフル、ヒドロコルチゾン、グアイアズレン、カマズレン、マレイン酸クロロフェニラミン、グリチルリチン酸及びその塩、グリチルリチン酸及びその塩など。尚、本発明のザクロ抽出物と上記の抗炎症剤との併用により、相加的あるいは相乗的な抗炎症・抗アレルギー作用は、当然期待され得る。

## 【0042】[20]収斂剤

乳酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、アラントイン、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛、カラムン、p-フェノールスルホン酸亜鉛、硫酸アルミニウムカリウム、レゾルシン、塩化第二鉄、タンニン酸など。

## 【0043】[21]増粘剤

ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、アラビアガム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメタクリレート、ポリアクリル酸塩、カルボキシビニルポリマー、カラギーナン、ペクチン、アルギン酸及びその塩、カゼイン、ゼラチンなど。

## 【0044】[22]保湿剤

グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ヒアルロン酸及びその塩、ポリエチレングリコール、コンドロイチン硫酸及びその塩、水溶性キチンあるいはキトサン誘導体、乳酸ナトリウムなど。

## 【0045】[23]殺菌・消毒薬

アクリノール、イオウ、塩化ベンザルニコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルサリジン、クレゾール、グルコン酸カルシウム、グルコン酸クロロヘキシジン、スルファミン、マーキュロクロム、ラクトフェリン又はそ

の加水分解物など。

## 【0046】[24]香料

ジャコウ、シベット、カストリウム、アンバーgrisなどの天然動物性香料、アニス精油、アンゲリカ精油、イランイラン精油、イリス精油、ウイキョウ精油、オレンジ精油、カナン精油、カラウエー精油、カルダモン精油、グアヤクウッド精油、クミン精油、黒文字精油、ケイ皮精油、シナモン精油、ゲラニウム精油、コバエバルサム精油、コリアンデル精油、シソ精油、シダーウッド精油、シトネラ精油、ジャスミン精油、ジンジャーグラス精油、杉精油、スベアミント精油、西洋ハッカ精油、大茴香精油、チュベローズ精油、丁香精油、桜花精油、冬緑精油、トルーバルサム精油、パチュリー精油、バラ精油、バルマローザ精油、橙精油、ヒバ精油、白檀精油、プチグレン精油、ベイ精油、ベチナ精油、ベルガモット精油、ベルーバルサム精油、ボアドローズ精油、芳樟精油、マンダリン精油、ユーカリ精油、ライム精油、ラベンダー精油、リナロエ精油、レモングラス精油、レモン精油、ローズマリー精油、和種ハッカ精油などの植物性香料、その他合成香料など。

## 【0047】[25]色素・着色剤

赤キャベツ色素、赤米色素、アカネ色素、アナトー色素、イカスミ色素、ウコン色素、エンジュ色素、オキアミ色素、柿色素、カラメル、金、銀、クチナシ色素、コーン色素、タマネギ色素、タマリンド色素、スズリナ色素、ソバ全草色素、フェリチン色素、海苔色素、ハイビスカス色素、ブドウ果汁色素、マリーゴールド色素、紫イモ色素、紫マメイモ色素、ラック色素、ルチンなど。

## 【0048】[26]甘味料

砂糖、甘茶、果糖、アラビノース、ガラクトース、キシロース、ステビア、マンノース、麦芽糖、蜂蜜、ブドウ糖、ミラクリン、モノリンなど。

## 【0049】[27]栄養強化剤

貝殻焼成カルシウム、シアロコラバニン、酵母、小麦胚芽、卵黄粉末、ヘミセルロースなど。

## 【0050】[28]その他

ホルモン類、金属イオン封鎖剤、pH調整剤、キレート剤、防腐・防バリエル、清涼剤、安定化剤、乳化剤、動・植物性蛋白質及びその分解物、動・植物性多糖類及びその分解物、動・植物性脂蛋白質及びその分解物、血液促進剤、消炎剤・抗アレルギー剤、細胞賦活剤、角質溶解剤、創傷治療剤、増泡剤、口腔剤用、消臭・脱臭剤、酵素など、必要に応じて併用し、前述のような各種製剤とすることができるとする。

【0051】本発明の抗炎症及び抗アレルギー剤、又は皮膚外用剤及び浴用剤の剤型は任意であり、液状、乳液状、クリーム状、軟膏状、ゲル状、パウダー状、顆粒状、固形状、気泡性、あるいはアンパル状、カプセル状、丸剤、錠剤状の外用・内用医薬品類、医薬部外品類、皮膚・髪髪化粧品類及び浴用剤に配合して用いる

ことができる。

【0052】具体的には、外用・内用薬用製剤、化粧水、乳液、クリーム、軟膏、オイル、パックなどの基礎化粧品料、洗顔料や皮膚洗浄料、シャンプー、リンス、ヘアトリートメント、整髪料、パーマ剤、染毛剤、ヘアートニック、育毛・養毛料などの頭髮化粧品、ファンデーション、口紅、頬紅、アイシャドウ、アイライナー、マスカラなどのメイクアップ化粧品、液体・粉末・固形状の浴用剤、歯磨類、含嗽剤、口中清涼剤、衛生用品、ウェットティッシュなどが挙げられ、その他、一般的な飲食品類への応用も可能である。

【0053】また本発明のザクロ抽出物の皮膚外用剤や浴用剤への添加の方法については、予め加えておいても、製造途中に添加してもよく、作業性を考えて適宜選択すればよい。

【0054】

【実施例】次に、製造例、試験例、処方例をあげて本発明を更に具体的に説明するが、本発明がこれらに制約されるものではないということはいまでもない。

【0055】（製造例1）ザクロの果皮100gを水1Lに浸漬し、室温にて3昼夜抽出した後、吸引ろ過して抽出液（乾燥固形分3.0～6.0重量%）を得る。

【0056】（製造例2）ザクロの果皮100gを30%エタノール溶液及び20%1,3-ブチレングリコール溶液の等量混液1Lにて50℃で約6時間程度緩やかに加温抽出し、抽出液（乾燥固形分3.0～6.0重量%）を得る。

【0057】（製造例3）ザクロの果皮100gをヘキサン500mlで1昼夜浸漬後、溶媒を留去し、得られたペースト状物質を30%1,3-ブチレングリコール溶液1Lに再溶解し、吸引ろ過して抽出液（乾燥固形分3.0～6.0重量%）を得る。

【0058】（試験1）ヒアルロニダーゼ活性阻害作用の測定

$$\text{ヒアルロニダーゼ活性阻害率 (\%)} = \left[ 1 - \frac{\text{試料0.D.値} - \text{ブランク(試料)0.D.値}}{\text{対照0.D.値} - \text{ブランク(対照)0.D.値}} \right] \times 100$$

【0060】（試験結果）表2のごとく、本発明のザクロ抽出物には、広く抗炎症・抗アレルギー作用があることが知られているグリチルリチン酸ジカリウムに匹敵する優れたヒアルロニダーゼ活性阻害作用が確認され、抗炎症・抗アレルギー作用を有すると判断できる。

【表2】

ヒアルロニダーゼは結合組織に分布するヒアルロン酸の加水分解酵素であり、炎症時において活性化され、結合組織のマトリックスを破壊し、炎症系の細胞及び血管の透過性を高める役割を演じていると考えられている。また、超炎症素としても知られており、実験的に急性浮腫を惹起させる超炎症素としても使用されている。更に抗炎症剤や抗アレルギー剤により阻害されることが報告されている（炎症, Vol.4, No.4, P.437(1984)）。従って、本酵素の活性を測定することにより、抗炎症・抗アレルギー作用を評価することが可能である。本試験では、製造例1で得られた抽出液について、Morgan-Elson法を参考にこの阻害作用の検討を行った。

【0059】（試験方法）

a. 試料

抽出液は減圧下で溶媒を留去後、精製水にて固形分濃度0.5重量%となるように再溶解し、試験に供した。尚、陽性対照として同濃度のグリチルリチン酸ジカリウムを使用した。

b. ヒアルロニダーゼ活性の測定

試料0.1mlに、ヒアルロニダーゼ溶液（最終濃度0.4mg/ml）0.05mlを加え、37℃で20分間放置後、Compound48/80溶液（最終濃度0.1mg/ml）を加え、更に37℃で20分間放置した後、ヒアルロン酸溶液（最終濃度0.4mg/ml）0.25mlを加え、37℃で40分間放置した。0.4N水酸化ナトリウム溶液0.1mlを加え反応を停止させた後、0.8Mホウ酸カリウム溶液0.1mlを加え、沸水で3分間加熱した。室温まで冷却後、1%p-ジメチルアミノベンズアルデヒド酢酸溶液3mlを加え、37℃で20分間放置した後、585nmにおける吸光度を測定した。尚、試料の代わりに精製水を入れたものを対照とし、各試料、対照について酵素を入れないブランクを設定し、次式によりヒアルロニダーゼ阻害活性率を求めた。

【数1】

|                               | ザクロ抽出物 | グリチルリチン酸ジカリウム |
|-------------------------------|--------|---------------|
| （試験1）<br>ヒアルロニダーゼ<br>活性阻害率(%) | 98.7   | 95.7          |
| （試験2）<br>補体抑制率(%)             | 100.0  | 86.0          |

【0061】（試験2）抗補体活性の測定

補体系はI型、III型アレルギー反応に大きく関与している。また、補体が活性化されると、肥満細胞からの脱顆粒を起し、I型アレルギー様の症状を引き起こす。従って、補体活性を測定することにより、アレルギーへ

の影響を評価することができる。本試験では、製造例1で得られた抽出液について、感作赤血球の溶血反応を指標とした抗補体活性測定法を用いて検討を行った。

#### 【0062】(試験方法)

##### a. ゼラチン・ペロナール緩衝液 (GV B<sup>2+</sup>)

塩化ナトリウム1.7g、バルビタール0.11%、バルビタールナトリウム0.075%、塩化カルシウム0.015%、塩化マグネシウム0.010%、ゼラチン0.2g、精製水100mlを混合し、pH7.5に調整後、精製水にて全量を200mlにした。

##### b. ヒツジ赤血球 (SRBC) 浮遊液

ヒツジ血球を2,000rpm、5分間遠心分離し、生理食塩水で3回洗浄後、残渣にGV B<sup>2+</sup>を加えて10%SRBC浮遊液を作成し、最終的にはSRBC浮遊液0.25mlに3.05mlの0.1%炭酸ナトリウム溶液を加えて完全溶血させたとき、540nmにおける吸光度が0.455となるように調整した。

##### c. 抗SRBCマウス血清

10%SRBC浮遊液0.2mlをIVC系統性マウスの尾に静脈注射し、その4日後に採血、血清を分離し、GV B<sup>2+</sup>にて40倍に希釈し用いた。

##### d. 補体

モルモットの新鮮血清をGV B<sup>2+</sup>にて20倍に希釈して用いた。

##### e. 試料

抽出液は減圧下で溶媒を留去した後、精製水にて固形分濃度0.5重量%となるよう再溶解し、試験に供した。尚、陽性対照としてグリチルリチン酸ジカルシウムを使用した。

##### f. 抗補体活性の測定

GV B<sup>2+</sup>1.2mlに試料0.2mlと抗SRBC血清0.5ml、SRBC浮遊液0.25ml、補体溶液0.25mlを順次加えてから、37℃の恒温槽にて60分間反応させた。水水中にて10分間放置して反応を停止後、反応液を2,000rpmで10分間遠心分離し、未溶血の赤血球を分離したあと、その上澄みの540nmにおけるOD値を測定した。尚、試料の代わりに精製水を入れたものを対照とし、各試料、対照について血清を入れないブランクを設定し、次式により補体抑制率 (= 抗補体活性) を求めた。

【数2】

$$\text{補体抑制率 (\%)} = \left[ 1 - \frac{\text{試料OD値} - \text{ブランク(試料)OD値}}{\text{対照OD値} - \text{ブランク(対照)OD値}} \right] \times 100$$

【0063】(試験結果) 表2のごとく、本発明のザクロ抽出物はグリチルリチン酸ジカルシウムをはるかに上回る強い抗補体活性を有することが確認され、II型、III型アレルギー症状の発現を抑制する作用が期待できる。

#### 【0064】(試験3) 安全性試験

##### (1) 皮膚一次刺激性試験

製造例1〜3で得られた抽出液を乾燥固形分濃度が約20重量%になるように調整し、これを背部を除毛した鬼

(1群3匹、体重3,800g前後)の皮膚に塗布した。判定は、貼付後24, 48, 72時間毎に一次刺激性の評価点により紅斑及び浮腫を指標として行った。その結果、すべての動物において、何等、紅斑及び浮腫を認めず陰性と判定された。

##### (2) 皮膚累積刺激性試験

製造例1〜3で得られた抽出液を乾燥固形分濃度が約20重量%となるように調整し、これを側腹部を除毛(2×4cm<sup>2</sup>)したハートレー系モルモット(雌性、1群5匹、体重320g前後)の皮膚に1日1回、週5回、0.5ml/動物当たりを塗布した。塗布は4週にわたって、また除毛は各週の最終塗布日に行った。判定は、各週の最終日の翌日に一次刺激の評価点法により紅斑及び浮腫を指標として行った。その結果、すべての動物において、塗布後1〜4週にわたって、何等、紅斑及び浮腫を認めず陰性と判定された。

#### 【0065】

##### (処方例1) 洗顔クリーム

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| 1. ステアリン酸             | 10.0重量%  |
| 2. パルミチン酸             | 10.0     |
| 3. ミリスチン酸             | 12.0     |
| 4. ラウリン酸              | 4.0      |
| 5. オレイルアルコール          | 1.5      |
| 6. ラノリン誘導体 (E.O. 付加物) | 1.0      |
| 7. グリセリン              | 18.0     |
| 8. 水酸化カルシウム           | 6.0      |
| 9. 製造例1によるザクロ抽出液      | 1.0      |
| 10. 防腐剤               | 適量       |
| 11. 香料                | 適量       |
| 12. 精製水               | 100とする残量 |

## 【 0 0 6 6 】

## ( 処方例 2 ) 柔軟化粧水

|                                       |          |
|---------------------------------------|----------|
| 1. グリセリン                              | 5.0重量%   |
| 2. 1,3-ブチレングリコール                      | 6.0      |
| 3. モノゾウリン酸ポリオキシエチレン<br>ソルビタン (20E.0.) | 1.0      |
| 4. パラオキシ安息香酸メチル                       | 0.2      |
| 5. エタノール                              | 10.0     |
| 6. 製造例 1 によるザクロ抽出液                    | 1.5      |
| 7. 防腐剤                                | 適量       |
| 8. 香料                                 | 適量       |
| 9. 精製水                                | 100とする残余 |

## 【 0 0 6 7 】

## ( 処方例 3 ) 乳液

|                                      |          |
|--------------------------------------|----------|
| 1. ステアリン酸                            | 2.0重量%   |
| 2. セタノール                             | 1.5      |
| 3. ワセリン                              | 3.0      |
| 4. ラノリンアルコール                         | 2.0      |
| 5. 流動パラフィン                           | 10.0     |
| 6. ポリオキシエチレンモノオレイン酸<br>エステル (10E.0.) | 2.0      |
| 7. グリセリン                             | 3.0      |
| 8. プロピレングリコール                        | 5.0      |
| 9. トリエタノールアミン                        | 1.0      |
| 10. 製造例 2 によるザクロ抽出液                  | 1.5      |
| 11. 防腐剤                              | 適量       |
| 12. 香料                               | 適量       |
| 13. 精製水                              | 100とする残余 |

## 【 0 0 6 8 】

## ( 処方例 4 ) エモリエントクリーム

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| 1. ステアリン酸                    | 2.0重量%   |
| 2. ステアリルアルコール                | 7.0      |
| 3. 還元ラノリン                    | 2.0      |
| 4. スクワラン                     | 5.0      |
| 5. オクチルドデカノール                | 6.0      |
| 6. ポリオキシエチレンセチルエーテル (25E.0.) | 3.0      |
| 7. 親油性型モノステアリン酸グリセリン         | 2.0      |
| 8. プロピレングリコール                | 5.0      |
| 9. 製造例 3 によるザクロ抽出液           | 2.0      |
| 10. 防腐剤                      | 適量       |
| 11. 香料                       | 適量       |
| 12. 精製水                      | 100とする残余 |

## 【 0 0 6 9 】

## ( 処方例 5 ) パック

|                        |         |
|------------------------|---------|
| 1. ポリビニルアルコール          | 15.0重量% |
| 2. カルボキシメチルセルロースナトリウム  | 5.0     |
| 3. プロピレングリコール          | 3.0     |
| 4. エタノール               | 10.0    |
| 5. 50%エタノール溶液によるザクロ抽出液 | 1.0     |
| 6. 防腐剤                 | 適量      |

|       |          |
|-------|----------|
| 7.香料  | 適量       |
| 8.精製水 | 100とする残量 |

## 【0070】

## (処方例6) クリームファンデーション (O/W型)

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| 1.ステアリン酸              | 4.0重量%   |
| 2.モノステアリン酸グリセリン       | 3.0      |
| 3.セタノール               | 1.5      |
| 4.ミリスチン酸イソプロピル        | 7.0      |
| 5.流動パラフィン             | 10.0     |
| 6.サラシミツロウ             | 3.0      |
| 7.トリエタノールアミン          | 1.5      |
| 8.グリセリン               | 3.0      |
| 9.ベントナイト              | 1.0      |
| 10.酸化チタン              | 8.0      |
| 11.カオリン               | 3.0      |
| 12.タルク                | 3.0      |
| 13.着色顔料               | 1.0      |
| 14.製造例1によるザクロ抽出液の乾燥粉末 | 0.1      |
| 15.防腐剤                | 適量       |
| 16.香料                 | 適量       |
| 17.精製水                | 100とする残量 |

## 【0071】

## (処方例7) シャンプー

|                             |          |
|-----------------------------|----------|
| 1.ラウリル硫酸トリエタノールアミン (40%)    | 15.0重量%  |
| 2.ポリオキシエチレンラウリルエーテル (2E.O.) |          |
| 硫酸ナトリウム (70%)               | 5.0      |
| 3.ラウリン酸エタノールアミド             | 2.0      |
| 4.モノステアリン酸エチレングリコール         | 2.0      |
| 5.エデト酸二ナトリウム                | 0.1      |
| 6.製造例1によるザクロ抽出液             | 2.0      |
| 7.防腐剤                       | 適量       |
| 8.香料                        | 適量       |
| 9.精製水                       | 100とする残量 |

## 【0072】

## (処方例8) コンディショニンググリス

|                      |          |
|----------------------|----------|
| 1.塩化ステアリルトリメチルアンモニウム | 1.5重量%   |
| 2.セタノール              | 2.0      |
| 3.椿油                 | 1.0      |
| 4.ラノリン脂肪酸            | 1.0      |
| 5.プロピレングリコール         | 6.0      |
| 6.ポリオキシエチレンステアリルエーテル | 1.0      |
| 7.製造例2によるザクロ抽出液      | 1.5      |
| 8.香料                 | 適量       |
| 9.精製水                | 100とする残量 |

## 【0073】

## (処方例9) ヘアトニック

|                   |        |
|-------------------|--------|
| 1.1-メントール         | 0.2重量% |
| 2.エタノール           | 32.5   |
| 3.ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 | 0.5    |
| 4.プロピレングリコール      | 5.0    |

|                 |          |
|-----------------|----------|
| 5.塩酸ジフェニヒドラミン   | 0.3      |
| 6.製造例1によるザクロ抽出液 | 2.0      |
| 7.防腐剤           | 適量       |
| 8.香料            | 適量       |
| 9.精製水           | 100とする残量 |

【0074】

(処方例10)顆粒状浴用剤

|                      |         |
|----------------------|---------|
| 1.炭酸水素ナトリウム          | 50.0重量% |
| 2.無水硫酸ナトリウム          | 30.0    |
| 3.塩化ナトリウム            | 15.0    |
| 4.製造例1によるザクロ抽出物の乾燥粉末 | 5.0     |
| 5.色素                 | 適量      |
| 6.香料                 | 適量      |

【0075】(試験4)使用効果試験

本発明の皮膚外用剤又は浴用剤を実際に使用した場合の効果について検討を行った。使用テストは湿疹、じんましんなどの皮膚疾患やアトピー性皮膚炎で悩む2〜30歳の10人をパネラーとし、毎日、朝と夜の2回、洗顔後に処方例4のクリームの適量を顔面に1ヶ月にわたって塗布することにより行った。また、頭皮や髪の生え際に同様の皮膚炎症がみられる10名(2〜10歳)についても、毎日の洗髪後、処方例9のヘアトニックを頭皮に1ヶ月にわたって塗布することにより使用テストを行った。更に処方例10の浴用剤についても、カサついて乾燥ぎみの肌や、湿疹、じんましんなどの皮膚疾患、及びアトピー性皮膚炎を持つ0〜45歳の20名を対照に、1ヶ月間浴用剤を溶解させた浴湯に入浴してもらい、モニターテストを試みた。対照には、クリーム、ヘアトニックにはザクロ抽出液を除いて精製水で、浴用剤はザクロ抽出物の代わりに無水硫酸ナトリウムで補正し、同様の方法にて処方したものを用いた。

【0076】使用し始めてから1ヶ月後の皮膚又は頭皮の状態を次の基準で評価した。

・皮膚(頭皮)炎症改善効果

有 効: 湿疹などの炎症に伴う赤みやかゆみ、肌荒れが改善された

やや有効: 湿疹などの炎症に伴う赤みやかゆみ、肌荒れがやや改善された

無 効: 使用前と変化なし

【0077】試験結果を表3に示す(数字は人数)。

尚、使用期間中に皮膚又は頭皮に異常を訴えたものはなかった。

【表3】

| 剤 型  | 効 果  | 有 効 | やや有効 | 無 効 |
|------|------|-----|------|-----|
|      |      |     |      |     |
| クリーム | 本発明品 | 8   | 2    | 0   |
|      | 対照品  | 0   | 1    | 9   |
| トニック | 本発明品 | 4   | 5    | 1   |
|      | 対照品  | 0   | 2    | 8   |
| 浴用剤  | 本発明品 | 13  | 6    | 1   |
|      | 対照品  | 1   | 7    | 12  |

【0078】表3の結果より明かなように、本発明のザクロ抽出物を含有する皮膚外用剤及び浴用剤の使用により、皮膚・頭皮の炎症などの改善に優れた効果が確認された。

【0079】

【発明の効果】本発明のザクロ抽出物は、ヒアルロニダーゼ活性阻害作用、抗腫瘍活性作用を有し、また、皮膚に対する安全性が高い。従って、抗炎症・抗アレルギー剤として使用でき、湿疹、じんましん、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症などの各種アレルギー性疾患の予防及び治療に有効である。また、あらゆる形態の製剤(医薬品類、医薬部外品類、化粧品類)への応用も可能であり、本発明による皮膚外用剤及び浴用剤は、アレルギー性の皮膚炎症疾患(例えば、発赤、湿疹、浮腫、腫脹など)や、アトピー性皮膚炎、肌荒れ、敏感肌といったトラブルを有する皮膚・頭皮に対して、その予防及び改善を目的として使用することができ、その他、口腔内組成物や食品への利用開用も可能である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 7/06

7/075

識別記号

片内整理番号

F I

A61K 7/06

7/075

技術表示箇所

7/08

7/48

7/50

7/08

7/48

7/50